

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

УДК 616.831–006.48–089:615.277:616–092.6

<https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.3.111926>

А.Г. Сірко^{*, **},
Л.А. Дзяк^{*},
О.І. Балашова^{*},**
Т.Л. Бердова^{*},**
Г.М. Донченко^{*},**
Н.В. Скляр^{*},**
Н.М. Шестакова^{*},**
Д.М. Романуха^{*}

**ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ
 ЛІКУВАННЯ НИЗЬКОДИФЕРЕНЦІЙОВАНИХ
 ГЛІОМ ПІВКУЛЬ ВЕЛИКОГО МОЗКУ**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»^{}*
кафедра нервових хвороб та нейрохірургії ФПО
(зав. каф. – член-кор. НАМН України, д. мед. н., проф. Л.А. Дзяк)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
*КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова»^{**}*
(голов. лікар – д. мед. н., проф. С.А. Рижченко)
пл. Соборна, 14, Дніпро, 49005, Україна
*КЗ «Клінічний онкологічний диспансер» ДОР^{***}*
(голов. лікар – О.І. Балашова)
вул. Гавриленко, 1, Дніпро, 49055, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»^{}*
V.Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: neuromanukha@gmail.com
*«Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov»^{**}*
Soborna sq., 14, Dnipro, 49005, Ukraine
*SE «Clinical Oncology Dispensary» of DRC^{***}*
Havrylenko str., 1, Dnipro, 49055, Ukraine

Ключові слова: низькодиференційовані гліоми, анапластична астроцитома, гліобластома, хірургічне лікування, ад'ювантна терапія, виживаність, Каплан-Мейер

Key words: low-grade gliomas, anaplastic astrocytoma, glioblastoma, surgery, gross-total resection, adjuvant therapy, survival, Kaplan-Meier

Реферат. Прогнозирование результатов лечения низкодифференцированных глиом полушарий большого мозга. Сирко А.Г., Дзяк Л.А., Балашова О.И., Бердова Т.Л., Донченко Г.Н., Скляр Н.В., Шестакова Н.Н., Романуха Д.Н. Глиальные опухоли являются наиболее распространенными первичными новообразованиями центральной нервной системы, их доля в общей структуре первичных опухолей головного мозга составляет 50-65%. В Украине по статистическим данным канцер-регистра 2014 года 49,3% пациентов с впервые выявленными злокачественными новообразованиями головного мозга не прожили и одного года. Цель исследования – улучшение показателей выживаемости больных с низкодифференцированными глиальными опухолями (НДГ) (III-IV степени анаплазии) путем определения оптимальной лечебной тактики и основных прогностических факторов выживания. Проведено проспективное исследование результатов лечения больных с НДГ с 2009 по 2014 год включительно. В исследование были последовательно включены 100 прооперированных больных с НДГ (анапластические астроцитомы (АА) и глиобластомы (ГЛБ)). Медиана выживаемости в общей группе больных (n=100) составила 363,5 дня (12 мес). Основными, статистически значимыми прогностическими факторами выживаемости больных выявились: полнота удаления опухоли (p=0,00000000007) и характер адьювантной терапии (p=0,000012). При удалении НДГ III-IV ст. анаплазии, которые не распространяются в функционально важные зоны и глубинные участки головного мозга, следует пытаться выполнить Gross-total resection (GTR), что обеспечивает длительное выживание. Медиана выживаемости больных после GTR составила 22,3 месяца. Комплексный подход к лечению: операция, адьювантная лучевая терапия и монокимиотерапия темозоломидом показал лучшие показатели выживаемости – 20,5 месяца.

Abstract. Prediction of treatment results of low-grade gliomas of the cerebral hemispheres. Sirko A.G., Dzyak L.A., Balashova O.I., Berdova T.L., Donchenko G.N., Skljär N.V., Shestakova N.N., Romanukha D.N. Glial tumors are the most common primary neoplasms of the central nervous system. Their proportion in the total structure of primary brain tumors is 50-65%. In Ukraine, according to the statistical data of the cancer-registry of the year 2014, 49,3% of patients with primary diagnosed malignant neoplasms of the brain did not live for one year. The aim of the study was to improve the survival rates of patients with low-grade glial tumors (LGT) (grade III-IV) by

determining optimal treatment strategy and main prognostic survival factors. A prospective study of the results of treatment of patients with LGT from 2009 to 2014 was conducted. The study consistently included 100 operated patients with LGT (anaplastic astrocytoma (AA) and glioblastoma (GLB)). The median survival in the total group of patients (n=100) was 363.5 days (12 months). The main statistically significant prognostic factors of survival were: the completeness of tumor removal ($p=0.00000000007$) and the character of adjuvant therapy ($p=0.000012$). With the removal of LGT III-IV grade aphasias, which do not spread to functionally important areas and deep areas of the brain, one should try to perform Gross-total resection (GTR), which ensures long-term survival. The median survival of patients after GTR was 22.3 months. An integrated approach to the treatment which includes surgery, adjuvant radiotherapy and monochemotherapy with temozolamide showed the best survival rates – 20.5 months.

Гліальні пухлини є найбільш поширеними первинними новоутвореннями центральної нервової системи (ЦНС), їх частка в загальній структурі первинних пухлин головного мозку становить 50-65% [2, 6]. Загальноприйнятим правилом у нейроонкології є розподіл гліальних пухлин на 2 великі групи: low-grade gliomas та high-grade gliomas [14]. До першої відносять гліальні пухлини I-II ступеня анаплазії (гістологічно – високодиференційовані), які ототожнюють з більш доброякісними новоутвореннями, тобто мають кращий прогноз для життя. До другої групи належать пухлини III-IV ступеня анаплазії (гістологічно – низькодиференційовані), які є злоякісними новоутвореннями та мають набагато гірший прогноз для життя. Низькодиференційовані гліоми (НДГ) серед усіх первинних пухлин головного мозку становлять 38%, а серед усіх первинних злоякісних новоутворень головного мозку – 80%. Структура захворюваності серед гліальних пухлин виглядає таким чином: гліобластома IV ступеня анаплазії (IV ст. ан.) – 50%, анапластична астроцитома (III ст. ан.) – 40% та всього лиш 10% – гліоми I-II ст. ан. [2, 7]. Тобто на злоякісні гліоми (III-IV ст. ан.) припадає 90% усіх випадків захворювань.

За останні 30 років спостерігається підвищення рівня захворюваності на злоякісні гліоми, можливо пов'язане з розвитком методів діагностики. Інформація бази даних SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) за 2007 рік демонструє, що захворюваність на первинні злоякісні пухлини ЦНС у США становить 6,6 на 100 тис. нас. за рік, а очікувана смертність – 4,22 на 100 тис. нас. за рік [12].

За даними першого багатоцентрового дослідження злоякісних гліом у Російській Федерації, в якому взяли участь 32 лікувальні установи з 8 федеративних округів, у період 2012-2013 років було зафіксовано 471 випадок захворювань на гліальні пухлини головного мозку. З них пухлини IV ст. ан. становили 69%, III – 18%, та I-II ст. ан. – 13% [3]. Дані щодо виживаності хворих автори планують проаналізувати в подальшому, зі збільшенням періоду спостереження за пацієнтами.

В Україні за даними канцер-реєстра 2014 року загальна кількість випадків захворювання злоякісними новоутвореннями головного мозку становила – 1878, загальна кількість померлих – 1423. Причому за статистичними даними в 2014 році по Україні 49,3% пацієнтів із вперше виявленими злоякісними новоутвореннями головного мозку не прожили й одного року [5].

НДГ характеризується високою інфільтративністю тканин мозку. Вони надзвичайно стійкі до променевої та хіміотерапії, що неминуче призводить до рецидиву пухлини після хірургічної резекції. Ці властивості, притаманні злоякісним гліомам, є основними причинами відсутності відчутних покращень у лікуванні пацієнтів протягом тривалого часу [7].

Спираючись на дані світової літератури, тривалість життя хворих після видалення гліобластоми з ад'ювантною променевою та хіміотерапією становить від 13,2 до 16,8 міс., у середньому – 14,6 міс. Без лікування цей показник дорівнює 4,5 міс. Отже, адекватне комплексне лікування збільшує показники виживання всього лише на 10 міс. Таким чином, протягом останніх 25 років середня тривалість життя хворих з гліобластомами збільшилась лише на 3,3 міс. (з 11,3 до 14,6 міс.) [8].

Підсумовуючи все вищевикладене, слід зауважити, що проблема лікування НДГ на цьому етапі розвитку сучасної медицини є невирішеною. Низька виживаність пацієнтів зумовлює пошук нових підходів до лікування злоякісних гліом.

Мета дослідження – покращення показників виживання хворих з низькодиференційованими гліальними пухлинами (III-IV ступеня анаплазії) шляхом визначення оптимальної лікувальної тактики на основі аналізу найближчих та віддалених результатів лікування.

Задачі дослідження – визначити основні прогностичні фактори, що впливають на показники лікування хворих з НДГ; запропонувати шляхи оптимізації лікування пацієнтів з НДГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено проспективне дослідження результатів лікування хворих з НДГ, які знаходились на

обстеженні та лікуванні в КЗ «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» з 2009 по 2014 рік включно. До дослідження були послідовно включені 100 прооперованих першим автором хворих. До НДГ були включені пухлини III ст. анаплазії – анапластичні астроцити (АА) та IV ст. анаплазії – гліобластоми (ГЛБ).

Всім пацієнтам було виконано хірургічне видалення НДГ головного мозку. Діагноз АА та ГЛБ був верифікований за результатами морфологічного дослідження операційного матеріалу. Локалізація процесу в головному мозку визначалася стандартними клінічними методами за даними нейровізуалізації: спіральної комп'ютерної томографії (СКТ) та магнітно-резонансної томографії (МРТ) з внутрішньовенним підсиленням [2].

Всім оперованим хворим на першу добу після операції проводили СКТ головного мозку з метою виключення геморагічних ускладнень, оцінки вираженості набряку мозку та динаміки дислокаційного синдрому. Повноту видалення пухлини визначали при МРТ дослідженні головного мозку з внутрішньовенним підсиленням через 4 тижні з моменту операції. КТ виконували на томографі GE Hi Speed CT/e Dual 2-зрізовий, МРТ – на магнітному томографі Toshiba 1,5 T Vantage XGV 8-Channel MRI.

За об'ємом видаленої пухлини розрізняли 4 типи видалення пухлини: Gross-total resection (GTR), Near-total resection (NTR), Sub-total resection (STR), Partial resection (PR) [10, 13].

GTR – передбачає візуально повне видалення пухлини під час операції в межах незміненої тканини мозку. При контрольному МР-дослідженні було відсутнє будь-яке накопичення контрастної речовини.

NTR – контрольоване видалення всього об'єму пухлини, але при МР-дослідженні з контрастуванням відзначається тонка оправа підвищення щільності тільки в стінках порожнини, без утворення вузлів пухлини.

STR – передбачає контрольоване видалення 99% від усього об'єму пухлини. При МР-дослідженні відзначається залишкове вузлове підвищення щільності.

PR, або часткове видалення – це видалення 50-99% від початкового об'єму пухлини.

Визначення об'єму пухлини проводилось за даними МРТ головного мозку з використанням волюметричних програм дослідження.

З метою забезпечення найбільш повного видалення пухлини (GTR) застосовували навігаційне супроводження операції. У випадку використання системи нейронавігації проводили

сканування на комп'ютерному томографі за розробленою нами методикою [4], що дозволяє одночасно візуалізувати як межі пухлини, так і судинну систему мозку. Отримані дані у форматі DICOM записували на CD (DVD) диск у форматі DICOM і переносили на навігаційну станцію StealthStation TREON Plus з наступним розрахунком координат. Під час розрахунку координат до об'єму резекції включали зону зміненої щільності (гіпер- чи гетероденсивна зміна за даними СКТ з внутрішньовенним підсиленням) + 1 см перифокальної зони. З метою максимального забезпечення принципів абластики видалення пухлини проводили по попередньо визначеній межі (за попередніми розрахунками на моніторі навігаційної станції). Видалення пухлини проводили з використанням операційного мікроскопа OPMI VARIO S88 фірми Carl Zeiss (Німеччина) та мікрохірургічного інструментарію фірм Aesculap, Medicon, Rhoton.

Аналіз тривалості життя (що визначалася з моменту виконання первинного хірургічного втручання), 1-, 2-, 3- річної виживаності здійснювався методами медичної статистики. Для описання показників виживання використовували загальноприйнятий у загальній онкології та нейроонкології показник – медіана виживання.

Для отримання даних катамнезу (тривалість життя, рецидиви, проведене лікування, ускладнення) використовували 4 способи збору даних. Основний з них – аналіз даних, отриманих з бази даних обласного канцер-реєстру (частина національного канцер-реєстру) КЗ «Клінічний онкологічний диспансер» Дніпропетровської обласної ради. Отримані дані доповнювалися результатами диспансерного огляду хворих (кожні 3 місяці протягом перших двох років, далі 1 раз на 6 місяців), телефонного опитування та листування. Променеве та хіміотерапевтичне лікування оперовані хворі отримували, перебуваючи на ліжках нейрохірургічного відділення. Променеву терапію розпочинали через 1 місяць з моменту операції після контрольного МРТ дослідження з внутрішньовенним підсиленням та розрахунку координат мішеней.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою параметричних і непараметричних методів з використанням ліцензійної програми STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). Аналіз загального виживання виконували з використанням методу Каплана-Мейера. Вивчення впливу одного фактора на час до настання смерті проводили шляхом зіставлення двох чи більше груп хворих з використанням критерію Гехана-Вілкоксона. Аналіз

впливу декількох факторів на час до настання смерті проводили з використанням регресійної моделі Кокса [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До дослідження включено 100 пацієнтів з НДГ III-IV ст. анаплазії, з них 52 чоловіків та 48 жінок, віком від 21 до 72 років, у середньому – $51,4 \pm 12,4$ року. Групу пацієнтів віком 21-40 років склав 21 пацієнт, 41-60 років – 53 та віком понад 60 років – 26 хворих. За морфологічною класифікацією пухлини належали до ГЛБ (n=77) та АА (n=23).

За об'ємом видалення спостереження розподілились таким чином: GTR – 24, NTR – 48, STR – 15, PR – 13 спостережень. Таким чином, операції підвищеної радикальності (GTR+NTR) виконані в 72 (72%) спостереженнях.

Ізольоване хірургічне втручання (без наступної ад'ювантної терапії) виконано 8 хворим. Комбіноване лікування (операція + променева терапія (ПТ)) проведено 73 хворим. Комплексна терапія ГЛБ та АА (операція + ПТ + монокіміотерапія (МХТ) темозоламідом) виконана 19 пацієнтам. Повторно з приводу продовженого

росту пухлини оперовані 11 хворих. За переважним розташуванням основної маси пухлини в одній з часток мозку хворі розподілились таким чином: лобова частка – 49, скронева – 27 спостережень, тім'яна – 17, потилична – 7. У 52 хворих пухлини були розташовані переважно в лівій півкулі, а в 48 – у правій півкулі.

Медіана виживання в загальній групі хворих (n=100) становила 363,5 дні (12 міс). Встановлено, що на загальну тривалість життя оперованих хворих впливали: об'єм видалення пухлини ($p=0,00001$), наявність та характер ад'ювантної терапії ($p=0,00004$), вік хворих ($p=0,0072$), наявність реоперації ($p=0,032$), дольова локалізація ($p=0,0309$).

Не було встановлено статистично значущої різниці у виживанні хворих залежно від статі ($p=0,8909$), ліво- чи правопівкульної локалізації (0,5909).

Медіана виживання при проведенні GTR становила 679 днів (22,3 міс.), NTR – 469,5 днів (15,4 міс.), STR – 214 днів (7 міс.), PR – 171 день (5,6 міс.) (рис. 1).

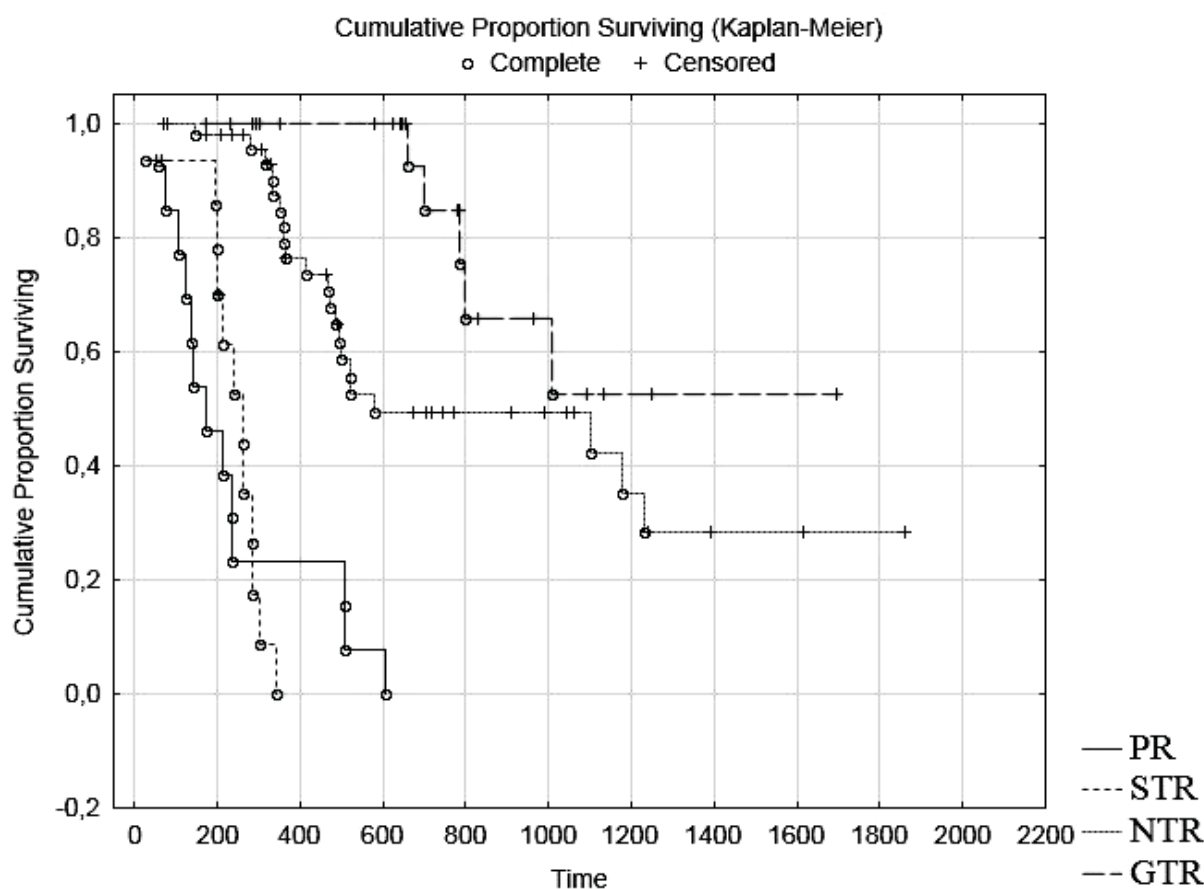


Рис. 1. Графік виживання за Капланом-Мейером: повнота видалення пухлини та виживання

Медіана виживання при ізолюваному хірургічному лікуванні становила 148 днів (4,9 міс.), при

комбінованому лікуванні – 366 днів (12 міс.), при комплексній терапії – 625 днів (20,5 міс.) (рис. 2).

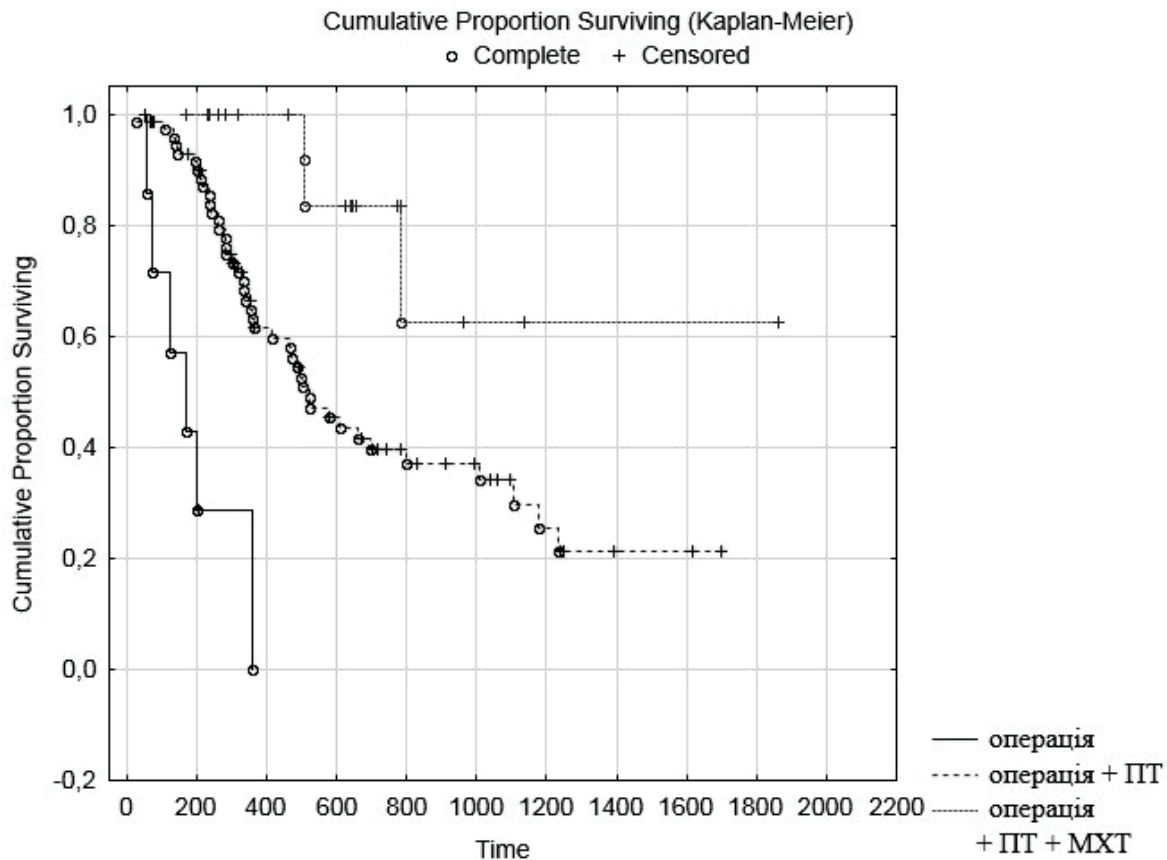


Рис. 2. Графік виживання за Капланом-Мейером: ад'ювантна терапія та виживання

Медіана виживання хворих у віці 21-40 років склала 648 днів (21,3 міс.), у віці 41-60 років – 341 день (11,2 міс.), у віці понад 60 років – 343 дні (11,3 міс.) (рис. 3).

Медіана виживання серед пацієнтів, яким проведена лише одна операція, становила 341 день (11,2 міс.), а у хворих, яким проведена реоперація – 718 днів (23,6 міс.).

На медіані виживання хворих за переважним розташуванням основної маси пухлини в одній з часток мозку хворі розподілились таким чином: тім'яна – 506 днів (16,6 міс.), лобова частка – 463 дні (15,2 міс.), скронева – 302 дні (9,9 міс.), потилична – 242 дні (8 міс.).

Аналіз одночасного впливу декількох факторів (вік, дольова локалізація, повнота видалення пухлини, наявність ад'ювантної терапії та реоперації) на час до настання смерті, проведений з використанням регресійної моделі Кокса, дозволив отримати цікаві дані.

Статистично значущими змінними в моделі, що розглядається, виявились лише дві: характер ад'ювантної терапії ($\beta = -1,678$, Standard

Error = 0,3834, $p=0,000012$) та повнота видалення пухлини ($\beta = -1,1146$, Standard Error = 0,1712, $p=0,00000000007$).

У той же час, при одночасному аналізі впливу п'яти факторів на виживання, які при окремому аналізі показали свій вплив, виявилось, що вік ($\beta = 0,05701$, Standard Error = 0,2283, $p=0,8028$), наявність реоперації ($\beta = -0,5040$, Standard Error = 0,4911, $p=0,3047$) та дольова локалізація ($\beta = 0,1440$, Standard Error = 0,1608, $p=0,3702$) не виявились статистично значущими змінними.

Також були проаналізовані окремо результати групи пацієнтів як з АА, так і з ГЛБ (табл.). Визначення показників виживання, ізолюваного хірургічного лікування та комплексної терапії не виявилось інформативним для АА через невелику кількість спостережень.

Таким чином, основними прогностичними факторами виживання хворих з НДГ великих півкуль головного мозку, статистично обґрунтованими в регресійній моделі Кокса, виявились: повнота видалення пухлини та характер ад'ювантної терапії.

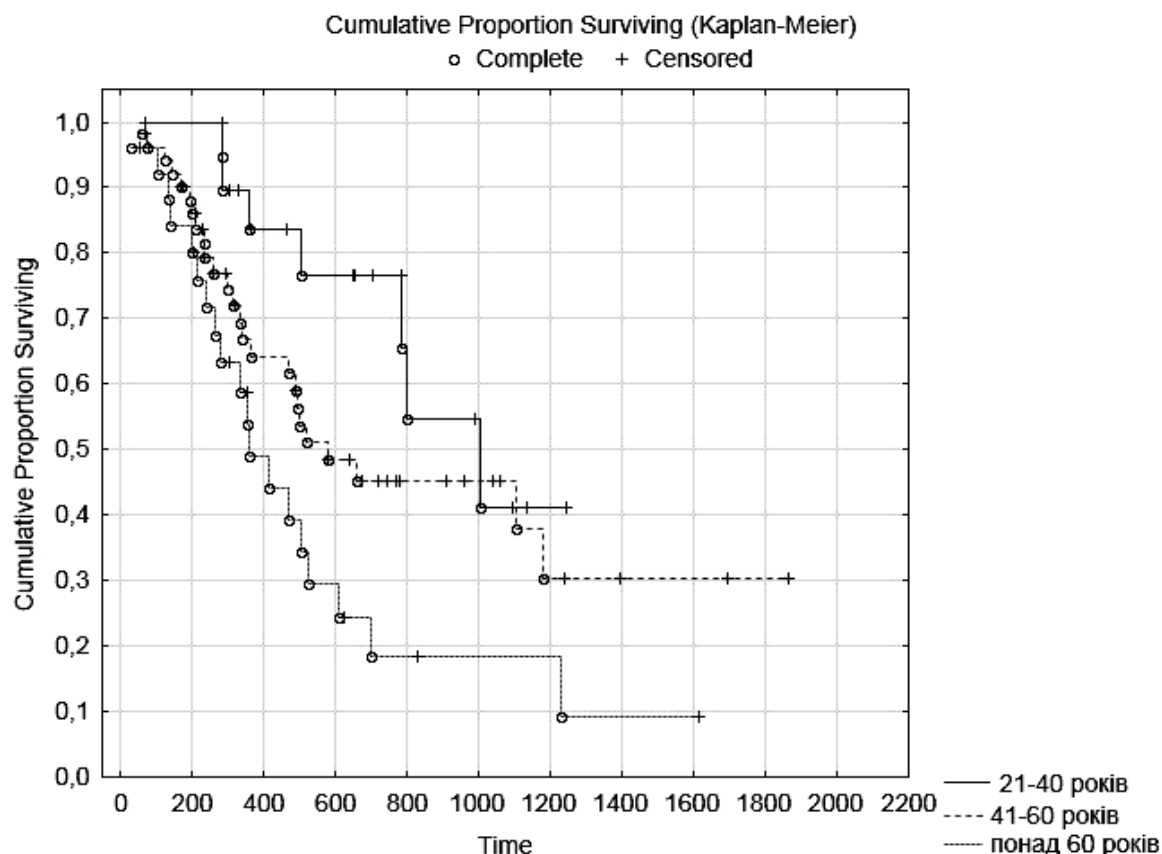


Рис. 3. Графік виживання за Капланом-Мейером: вік хворих та виживання

Результати проведеного дослідження підтверджують висновки подібних публікацій вітчизняних [1, 6] та зарубіжних авторів [10, 11]. Однак на виживання пацієнтів з НДГ впливають і ряд інших факторів, які не підлягали аналізу в нашому дослідженні: індекс за шкалою Карновського (ШК); наявність супутніх захворювань: цукровий діабет, артеріальна гіпертензія,

ниркова недостатність та ін.; мультифокальні ураження головного мозку; наявність центральної некротичної ділянки в пухлині; інтраопераційні фактори: wake-up анестезія, картування кори мозку, застосування флюорисцентної мікроскопії, інтраопераційної УЗД, КТ та МРТ. У нашому ж дослідженні застосовувалася система нейронавігації.

Виживання хворих з НДГ різного ступеня анаплазії залежно від різних прогностичних факторів

Фактор	Параметри фактора	АА (n=23)	ГЛБ (n=77)	АА+ГЛБ (НДГ) (n=100)
		місяці		
Об'єм видалення	GTR	26	22,3	22,3
	NTR	31,2	12	15,4
	STR	8,9	6,8	7
	PR	5,6	5,8	5,6
Ад'ювантна терапія	Операція		4,8	4,9
	Операція + ПТ	24,5	16,1	12
	Операція + ПТ + МХТ		18,2	20,5
Вік хворих	20-40 р.	17	21,3	21,3
	40-60 р.	27,2	10,4	11,2
	60 і більше	40,5	11,3	11,3
Медіана загальної виживаності		24,5	11,6	12

Також не вивчалися генетичні маркери з прогностичною цінністю: ампліфікація гена рецептора епідермального фактора росту (EGFR) та мутація пухлинного білка TP53, коделеція 1p19q, статус метилювання промотору MGMT, наявність мутацій IDH1.

Подальший поглиблений аналіз матеріалів, зібраних у ході проспективного обсерваційного дослідження, дозволить провести аналіз факторів, які не вивчалися в цій роботі.

Узагальнюючи отримані нами результати, слід зазначити, що хірургія НДГ повинна ґрунтуватися не лише на максимальній резекції, а й на ризиках, пов'язаних з нею: зниження рівня життя за ШК, наростання неврологічного дефіциту. Комплексне застосування вищезгаданих інтраопераційних новітніх методик та вивчення генетичних маркерів дадуть змогу не тільки знайти компроміс між максимально можливим видаленням пухлини та попередженням неврологічних розладів, але й підвищити показники виживання пацієнтів з хорошим функціональним результатом.

ВИСНОВКИ

1. Основними, статистично значущими прогностичними факторами виживання хворих у

регресійній моделі Кокса є повнота видалення пухлини ($p=0,00000000007$) та характер ад'ювантної терапії ($p=0,000012$).

2. При видаленні НДГ III-IV ст. анаплазії, що не поширюються у функціонально важливі зони та глибинні ділянки головного мозку, слід намагатися виконати GTR, що забезпечує тривале виживання. Медіана виживання хворих після GTR становила 22,3 місяця.

3. Застосування системи нейронавігації та мультимодального доопераційного планування операції дозволяє збільшити частку хворих, яким проводяться хірургічні втручання підвищеної радикальності (GTR+NTR).

4. Комплексний підхід до лікування: операція, ад'ювантна променева терапія та монокіміотерапія темозоломідом показав найкращі показники виживання – 20,5 місяця.

5. Медіана загальної виживаності в групі хворих з АА становила 24,5 місяця, з ГЛБ – 11,6. Найкращі показники виживання пацієнтів з АА були після виконання NTR – 31,2 місяця, у групі з ГЛБ після GTR – 22,3 місяця.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Главацький О.Я. Вплив хірургічної складової на результати променевого та хіміопроменевого лікування гліом головного мозку / О.Я. Главацький, О.І. Бутрим // Укр. мед. альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 56-57.
2. Діагностика гліальних пухлин головного мозку за допомогою комп'ютерної томографії / Б.Л. Трускавецький, О.В. Кіш, М.Ю. Кочмарь, М.Я. Лошак // Наук. вісник. Ужгород. ун-та. – 2013. – № 3(48). – С.258-264.
3. Первые результаты Российского многоцентрового исследования по эпидемиологии злокачественных глиом / А.В. Смолин, А.Х. Бекашев, Г.Л. Кобяков [и др.] // Соврем. онкология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 50-55.
4. Применение навигационной системы Stealth Station® Treon®Plus в хирургии внутричерепных менингиом / А.Г. Сирко, Н.А. Зорин, Ю.Е. Новик [и др.] // Укр. нейрохирург. журнал. – 2010. – № 1. – С. 39-46.
5. Рак в Україні, 2014-2015 Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З.П. Федоренко, Ю.Й. Михайлович, Л.О. Гулак [та ін.] // Бюл. нац. канцер-реєстру України. Вид. №17. Київ, 2016.
6. Розуменко В.Д. Динаміка виживання хворих похилого віку з гліальними пухлинами півкуль великого мозку / В.Д. Розуменко, О.А. Яворський // Укр. журнал малоінвазивної та ендоскоп. хірургії. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 13-15.
7. Сучасні аспекти хіміотерапії гліальних пухлин головного мозку / Ю.П. Зозуля, О.Я. Главацький, І.Г. Васильєва, Н.Г. Чопик // Журнал НАМН України. – 2015. – № 2 – С. 158-169.
8. Чомоляк Ю.Ю. Перспективи лікування та прогнозування перебігу низькодиференційованих гліальних пухлин головного мозку / Ю.Ю. Чомоляк, В.І. Смоланка, Т.О. Студеняк // Укр. нейрохірург. журнал. – 2013. – № 3. – С. 4-9.
9. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes / P. Pedicini, A. Fiorentino, V. Simeon [et al.] // Strahlenther Onkol. – 2014. – Vol. 190, N 10. – С. 925-932.
10. Eyüpoglu I.Y. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome / I.Y. Eyüpoglu, M.Buchfelder, N.E. Savaskan // Nat. Rev. Neurol. – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 141-151.
11. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma / R. Stupp, W.P. Mason, M.J. van den Bent [et al.] // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352. – P. 987-996.
12. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007 / S.F. Altekruse, C.L. Kosary, M. Krapcho [et al.]. – Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2010.
13. The Survival Advantage of "Supratotal" Resection of Glioblastoma Using Selective Cortical Mapping and the Subpial technique / Y. Esquenazi, E. Friedman, Z. Liu [et al.] // Neurosurgery. – 2017. Vol. 174.
14. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary / D.N. Louis, A. Perry, G. Reifenberger [et al.] // Acta Neuropathol. – 2016. – Vol. 131, N 6. – P. 803-820.

REFERENCES

1. Glavatsky O, Butrym O. [Effect of a surgical component to the results of radiotherapy and chemotherapy of gliomas of the brain]. *Ukrayinsky medychnyy almanakh*. 2011;14(3):56-57. Ukrainian.
2. Truskavetsky DL, Kish OV, Kochmar MYu, Loshak MYa. [Diagnosis of glial brain tumors using CT]. *Nauk. visn. Uzhgor. univer.* 2013;3(48):258-64. Ukrainian.
3. Smolin AV, Bekyashev AH, Kobyakov GL, et al. [The first results of the Russian multicentre study on the epidemiology of malignant gliomas]. *Sovremennaja onkologija*. 2014;2(16):50-55. Russian.
4. Sirko AG, Zorin NA, Novik YuE, et al. [Stealth Station® Treon®Plus neuronavigation system in surgery of intracranial meningioma]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2010;1:39-46. Russian.
5. Fedorenko ZP, Mykhaylovykh YuY, Hulak LO, et al. [Cancer in Ukraine, 2014-2015 Morbidity, mortality, cancer service performance]. *Bulletin of National Cancer Registry of Ukraine*. 2016;17. Ukrainian.
6. Rozumenko VD, Yavorski AA [Dynamics of survival of elderly Patients with glial tumors of the brain hemispheres]. *Ukrayinsky zhurnal maloinvazivnoyi ta endoskopichnoyi khirurhiyi*. 2014;18(4):13-15. Ukrainian.
7. Zozulya YuP, Glavatsky OYa, Vasylyeva IH, Chopyk NH. [Current aspects of chemotherapy of glial brain tumors]. *Zhur. NAMN Ukr.* 2015;2:158-169. Ukrainian.
8. Chomolyak Yu, Smolanka V, Studenyak T. [Outlook for the treatment and prognosis of high-grade brain gliomas]. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2013;3:4-9. Ukrainian.
9. Pedicini P, Fiorentino A, Simeon V, et al. Clinical radiobiology of glioblastoma multiforme: estimation of tumor control probability from various radiotherapy fractionation schemes. *Strahlenther Onkol.* 2014;190(10):925-32. PMID: 24699988. doi: 10.1007/s00066-014-0638-9.
10. Eyüpoglu IY, Buchfelder M, Savaskan NE. Surgical resection of malignant gliomas-role in optimizing patient outcome. *Nat. Rev. Neurol.* 2013;9(3):141-51. PMID: 23358480. doi: 10.1038/nrneurol.2012.279.
11. Stupp R, Mason WP, Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *New Engl. J. Med.* 2005;352:987-996. PMID: 15758009. doi: 10.1056/NEJMoa043330.
12. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, Md: National Cancer Institute. 2010.
13. Esquenazi Y, Friedman E, Liu Z, et al. The Survival Advantage of "Supratotal" Resection of Glioblastoma Using Selective Cortical Mapping and the Subpial technique. *Neurosurgery*. 2017; nyw174. PMID: 28368547. doi: <https://doi.org/10.1093/neuros/nyw174>.
14. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;6(131):803-20. PMID: 27157931. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1.

Стаття надійшла до редакції
06.07.2017

